



**ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**  
**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**Sistema autólogo de Plasma rico em Factores de Crescimento (PRGF) no  
tratamento da Osteonecrose dos maxilares**

Joana Leite Fernandes Carapenha

Dissertação de Investigação do Programa de Mestrado Integrado em Medicina Dentária  
submetida à Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

**Porto, 2017**



FACULDADE DE  
MEDICINA DENTÁRIA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**  
**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**Sistema autólogo de Plasma rico em Factores de Crescimento (PRGF) no  
tratamento da Osteonecrose dos maxilares**

Joana Leite Fernandes Carapenha

up201302638@fmd.up.pt

Dissertação de Investigação do Programa de Mestrado Integrado em Medicina Dentária  
apresentado à Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

**Orientador**

Professor Doutor João Manuel Lopes Alves Braga

(Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto)

**Coorientador**

Professor Doutor Germano Neves Pinto da Rocha

(Professor Associado da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto)

**Porto, 2017**

Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto Rua Dr. Manuel Pereira da Silva,  
4200-392 Porto-Portugal E-mail: joanafernandescarapenha@gmail.com

## **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor João Braga e Professor Doutor Germano Rocha pela disponibilidade na orientação e coorientação, respetivamente, e pela transmissão de conhecimento não só durante a elaboração da monografia como também ao longo destes anos de mestrado.

À minha irmã Ana pelo apoio, quer emocional quer na realização desta monografia.

A todos as pessoas que fizeram parte da minha vida nestes anos.

À Sofia Pedrosa pela partilha das preocupações de ambas e pelo apoio nos momentos de tensão.

Ao meu namorado Diogo, pelas palavras de positividade e encorajamento.

Aos meus pais, sem os quais nada teria sido possível.

## **Resumo e palavras-chave**

**Introdução:** A osteonecrose dos maxilares relacionada com a toma de bifosfonatos é um problema comum em pacientes que se encontram sob esta terapêutica por tempo prolongado. Actualmente, a decisão acerca da melhor abordagem no tratamento desta patologia é controversa, tendo sido alvo de discórdia por parte da comunidade científica.

**Objectivos:** Descrever a eficácia e aplicabilidade do uso de uma membrana contendo Plasma rico em Factores de Crescimento do próprio paciente no tratamento da osteonecrose dos maxilares, associada à terapêutica com bifosfonatos.

**Material e métodos:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica com as combinações dos descritores MeSH: “biphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw”; AND “treatment”; AND “fibroblast growth factors”; AND “jaw” na base de dados Pubmed. Foram também seleccionadas outras palavras-chave adequadas ao tema: “biphosphonates”, “plasma rich in growth factors” e “Eduardo Anitua”. Foram seleccionados 34 artigos.

**Discussão:** Apesar da existência de uma diversidade de terapêuticas para a BRONJ, estudos apontam que a modalidade cirúrgica com recessão do osso necrosado se tem revelado a mais eficaz. No entanto, a eficácia desta modalidade tem sido conseguida graças à utilização de tratamentos adjuvantes pós-operatórios baseados na colocação de Autologus Platelet-Concentrates (APC), como o Plasma Rich Growth Factors (PRGF) que promovem a cicatrização óssea e proliferação celular, permitindo a prevenção de recidiva da BRONJ, bem como a execução de técnicas como a colocação de implantes com grande sucesso em pacientes parcial ou totalmente edêntulos.

**Conclusão:** De uma diversidade de terapêuticas para a BRONJ, estudos apontam que a modalidade cirúrgica com ressecção do osso necrosado e uso adjuvante de PRGF se tem revelado muito eficaz, tornando-se assim fundamental disseminar a utilização destes concentrados.

**Palavras-chave:** “biphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw”, “treatment”, “fibroblast growth factors”, “jaw”, “biphosphonates”, “plasma rich in growth factors” e “Eduardo Anitua”.

## **Abstract and keywords**

**Introduction:** Osteonecrosis-associated osteonecrosis of the jaw is a common problem in patients who are undergoing this therapy for a long time. Currently, the decision about the best approach in the treatment of this pathology is controversial, having been the object of discord by the scientific community.

**Objectives:** To describe the efficacy and applicability of the use of a patient-rich plasma-containing membrane in the treatment of osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy.

**Material and methods:** A bibliographic search was conducted with the MeSH descriptors: "biphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw"; AND "treatment"; AND "fibroblast growth factors"; AND "jaw" in the Pubmed database. Other key words were also selected: "biphosphonates", "plasma rich in growth factors" and "Eduardo Anitua". We selected 34 articles.

**Discussion:** Despite the existence of a variety of therapies for BRONJ, studies indicate that the surgical modality with recession of the necrotic bone has been shown to be the most effective. However, the efficacy of this modality has been achieved thanks to the use of post-operative adjuvant treatments based on the placement of Autologous Platelet-Concentrates (APC), such as Plasma Rich Growth Factors (PRGF) that promote bone healing and cell proliferation, allowing the prevention of recurrence of BRONJ, as well as the execution of techniques such as the placement of implants with great success in partially or totally edentulous patients.

**Conclusion:** From a variety of therapies for BRONJ, studies show that the surgical modality with resection of the necrotic bone and adjuvant use of PRGF has proved to be very effective, making it fundamental to disseminate the use of this concentrates.

**Key words:** "biphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw", "treatment", "fibroblast growth factors", "jaw", "biphosphonates", "plasma rich in growth factors" and "Eduardo Anitua".

## **Abreviaturas**

**BRONJ** - Biphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw

**APC** - Autologus Platelet Concentrates

**PRGF** - Plasma-rich Growth Factors

**TC** - Tomografia Computorizada

**RNM** - Ressonância Magnética

**PET** - Tomografia de Emissão de Positrões

## Índice

Introdução.....	1
Materiais e métodos.....	2
Fisiopatologia da BRONJ.....	5
Epidemiologia e diagnóstico da BRONJ.....	7
Tratamento da BRONJ.....	8
Plasma rico em factores de crescimento (PRGF).....	10
Protocolo de utilização do PRGF.....	12
Implantologia em paciente com BRONJ sujeitos ao tratamento com PRGF.....	13
Conclusão.....	15



## **Introdução**

Os bifosfonatos são fármacos utilizados no tratamento da osteoporose, metástases ósseas, Doença de Paget e hipercalcemia maligna <sup>(1)</sup>. Estes são análogos sintéticos da substância endógena pirofosfato, cuja ação é inibir a reabsorção óssea, produzindo um efeito hipercalcémico <sup>(2)</sup>.

A introdução da terapia com bifosfonatos melhorou a qualidade de vida de um vasto número de pacientes, no entanto, um número crescente de casos descrevendo lesões ósseas necróticas, têm sido reportado desde 2003<sup>(2)</sup>. As lesões afetam principalmente os ossos maxilofaciais e são descritas como áreas de osso exposto que não curam no espaço temporal de 8 semanas, em pacientes que estiveram sob a terapêutica com bifosfonatos e não receberam radiação na zona da cabeça e pescoço<sup>(2,3)</sup>.

A apresentação clínica típica da osteonecrose relacionada com a toma de bifosfonatos (Biphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw, BRONJ) inclui dor, edema dos tecidos moles e infecção, perda dentária, secreção purulenta e exposição óssea. Estes sintomas podem surgir espontaneamente ou em locais de exodontia prévia<sup>(2,3,4)</sup>.

Várias estratégias terapêuticas têm sido descritas e recomendadas na literatura, de acordo com a severidade das complicações desta doença, desde estratégias mais conservadoras a abordagens cirúrgicas agressivas<sup>(2,4)</sup>. No entanto, o tratamento da BRONJ é ainda alvo de controvérsia, sendo que a maioria dos casos reportados, demonstram diferentes resultados com a utilização das mesmas modalidades terapêuticas<sup>(4)</sup>. A escassez de critérios-padrão de sucesso e de protocolos de tratamento revela-se uma limitação no tratamento e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes<sup>(4)</sup>.

Assim, na tentativa de descobrir novos tratamentos que conduzam a resultados consistentemente bem sucedidos, várias investigações têm sido realizadas. Destacamos a utilização de Concentrados Autólogos de Plaquetas (Autologus Platelet Concentrates, APC) após ressecção cirúrgica da lesão necrótica, nomeadamente o Sistema Autólogo de

Plasma rico em Fatores de Crescimento (Plasma-rich Growth Factors, PRGF) que se tem revelado efetivo na aceleração da cicatrização tecidual e na regeneração óssea após procedimentos cirúrgicos orais<sup>(5)</sup>.

O objetivo desta revisão bibliográfica é descrever a eficácia e aplicabilidade da utilização de membranas com sistemas autólogos de PRGF no tratamento adjuvante da BRONJ cirurgicamente intervencionada, de forma a apresentar um contributo que auxilie no estabelecimento de protocolos e orientações de tratamento que possam ser universalmente implementados.

## **Materiais e métodos**

Para a elaboração desta revisão bibliográfica foi utilizado como instrumento de trabalho a cirurgia oral baseada na evidência científica, com o objetivo de selecionar a melhor informação disponível na literatura e responder à questão principal de investigação imposta neste trabalho.

Assim, os elementos de pesquisa foram os seguintes:

Questão principal: Quais são os efeitos do uso do sistema autólogo de PRGF no tratamento da BRONJ, tendo em conta a inexistência de um protocolo padrão de tratamento neste tipo de patologia?

### Critérios de inclusão de publicações:

- Artigos publicados entre 2010 e 2017
- Idiomas: Português, Espanhol e Inglês
- Tratamento da BRONJ
- Tratamento da BRONJ com sistema autólogo de PRGF

### Critérios de exclusão:

- Artigos sem texto integral acessível pelo VPN da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto
- Artigos anteriores ao ano de 2010

Estratégia de pesquisa: Em primeiro lugar fez-se a seleção das palavras-chave. Com a utilização do descritor MeSH pesquisaram-se os termos adequados ao tema da revisão.

Foram seleccionadas as seguintes palavras-chave (MeSH Terms): “biphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw”, “treatment”, “fibroblast growth factors” e “jaw”. Foram também seleccionadas outras palavras-chave adequadas ao tema: “biphosphonates”, “plasma rich in growth factors” e “Eduardo Anitua”.

A base de dados utilizada para a pesquisa bibliográfica foi a Pubmed.

A pesquisa inicial realizada foi uma pesquisa por autor - “Eduardo Anitua” (investigador proeminente nesta área). Dos 176 artigos encontrados, foram seleccionados 3, uma vez que relacionavam “PRGF” e “Biphosphonate related osteonecrosis of the jaw”.

Numa segunda pesquisa, utilizamos os termos MeSH “biphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw” e “treatment”, resultando em 917 artigos. Numa terceira pesquisa, utilizamos as palavras-chave “biphosphonate related osteonecrosis of the jaw” e “plasma rich in growth factors” e obtivemos 8 artigos.

Numa primeira fase, os artigos foram seleccionados com base na leitura do título e do resumo, eliminando-se alguns artigos repetidos, obtendo-se um total de 928 artigos. Após esta seleção e a obtenção do texto integral, foram seleccionados 34 artigos com real interesse para o tema da pesquisa bibliográfica.

## **Fisiopatologia da BRONJ**

O uso de bifosfonatos tem aumentado substancialmente ao longo dos últimos anos <sup>(6)</sup>. A relação entre o uso destes fármacos e o aparecimento da osteonecrose, gerou a necessidade de estudar extensivamente a fisiopatologia da doença<sup>(7)</sup>. Diversas hipóteses têm sido propostas para o desenvolvimento desta doença, desencadeando modalidades de tratamento empiricamente baseadas<sup>(7)</sup>.

Ainda assim, sabe-se, com certeza, que a elevada afinidade dos bifosfonatos para o osso, comparativamente a outros tecidos, permite-lhes atingir elevadas concentrações por todo o esqueleto, maioritariamente nos maxilares, devido à sua elevada vascularização e altas taxas de remodelação óssea<sup>(6,8)</sup>. Por serem análogos do pirofosfato inorgânico, que é um regulador da mineralização óssea, os bifosfonatos são capazes de inibir a calcificação. O pirofosfato inorgânico é uma fonte de fosfato inorgânico, substância que está envolvida na formação de hidroxiapatite quando hidrolizada, mas também um potente inibidor da deposição e crescimento de apatite mineral <sup>(6)</sup>. Desta forma, tal como o seu análogo natural, os bifosfonatos possuem uma elevada afinidade para os minerais ósseos, uma vez que se ligam aos cristais de hidroxiapatite, podendo alterar toda a dinâmica de reabsorção e remodelação óssea<sup>(6)</sup>.

Existem diversas hipóteses explicativas para a localização preferencial deste fármacos nos maxilares, tais como a inflamação ou infeção, microtrauma, alteração na remodelação óssea, supressão da reabsorção óssea, inibição da angiogénese, toxicidade dos tecidos moles induzida pelos bifosfonatos, existência de um biofilme específico na cavidade oral, vascularização terminal da mandíbula, supressão imunológica ou défice de vitamina D<sup>(9)</sup>. A infeção bacteriana oral e a toxicidade no epitélio oral têm sido referenciados como factores patogénicos significantes que promovem a acumulação preferencial dos bifosfonatos nos maxilares<sup>(9,10)</sup>.

No entanto, a sequência de eventos que conduz ao desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos não está ainda clara<sup>(10)</sup>. Alguns investigadores acreditam que os bifosfonatos se acumulam no tecido ósseo em

concentrações suficientes para promover efeitos tóxicos diretos nos fibroblastos orais e células epiteliais, provocando um atraso na cicatrização tecidual nos locais de remodelação óssea, provocando infeção e necrose secundárias do osso subjacente<sup>(11)</sup>. É também referenciado que a osteonecrose dos maxilares poderá resultar da incapacidade dinâmica e vascular do osso para suportar uma exigência de reparação e remodelação óssea, em condições de stress fisiológico, como a mastigação, trauma iatrogénico ou infeção dentária, num ambiente sobrecarregado de bactérias e onde o trauma é intenso<sup>(11)</sup>.

Assim, como é improvável que uma só hipótese consiga explicar a fisiopatologia da osteonecrose dos maxilares, torna-se também improvável que uma só modalidade de tratamento consiga tratar com sucesso todos os pacientes <sup>(7)</sup>.

## **Epidemiologia e diagnóstico da BRONJ**

A prevalência da osteonecrose em pacientes sob terapêutica oral com bifosfonatos foi estimada em cerca de 0,01 e 0.001% e a incidência em cerca de 1,04 a 69 por 100 000 pacientes/ano. Em contraste, sob terapêutica endovenosa com bifosfonatos, a incidência ronda os 0 a 90 por 100 000 pacientes/ano<sup>(12)</sup>.

A BRONJ afeta com maior frequência a mandíbula, em cerca de 73% dos casos, comparada com a frequência de ocorrência na maxila, em cerca de 22,5% dos casos. Em 4,5% dos casos, ocorre envolvimento quer da maxila que da mandíbula <sup>(9)</sup>.

O efeito dos bifosfonatos parece persistir por longos períodos de tempo, o que poderá explicar o surgimento de osteonecrose após tratamento intravenoso de longa duração, mesmo em casos em que o tratamento foi descontinuado<sup>(2)</sup>.

A osteonecrose pode manter-se assintomática durante semanas, meses ou anos<sup>(13)</sup>. A apresentação clínica pode incluir dor e sintomas orais focais, que são comuns a uma diversidade de patologias, o que exige a exclusão de outras hipóteses de diagnóstico até à confirmação de BRONJ<sup>(13)</sup>.

Khan et al., referiu ser necessário despistar patologias tais como o abscesso periodontal, polpa necrótica com abscesso periapical associado, pulpite reversível ou irreversível, dor miofascial e quaisquer lesões dos tecidos moles da mucosa alveolar <sup>(13)</sup>. Assim, para além da imagiologia, torna-se importante que o médico dentista execute uma cuidadosa história clínica, de forma a poder orientar com maior clareza o diagnóstico<sup>(8,9,13)</sup>.

Apesar de não existirem características patognomónicas imagiológicas da osteonecrose do maxilares, existem diversas modalidades de imagem que permitem clarificar e assistir no diagnóstico e estadiamento da doença, principalmente em indivíduos sem óbvia exposição óssea, tais como a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RNM) e a tomografia de emissão de positrões (PET)<sup>(3,13)</sup>.

## **Tratamento da BRONJ**

O tratamento da BRONJ tem sido altamente discutido e diversos estudos têm sido levados a cabo no sentido de perceber qual a melhor maneira de tratar esta condição<sup>(1,3,4,6,9,14,15,16,17)</sup>. Estudos encontrados na literatura defendem o tratamento conservador e reservam o tratamento cirúrgico para pacientes em estados avançados desta patologia. No entanto e paradoxalmente, estudos relevantes demonstram que a maioria dos casos de BRONJ não respondem ao tratamento conservador<sup>(14)</sup>.

Pautke et al., referem que a taxa de sucesso da intervenção cirúrgica em pacientes com BRONJ é significativamente mais elevada do que com a utilização de tratamento conservador<sup>(16)</sup>. Para além disso, vários investigadores reportaram taxas de sucesso de 59 a 90% na intervenção cirúrgica da BRONJ, com nenhuma ou poucas complicações pós-operatórias<sup>(4,17,18)</sup>. Consideraram-se sucessos cirúrgicos os casos em que não persistiam evidências clínicas ou imagiológica de exposição óssea após um follow-up de 12 meses<sup>(18)</sup>.

Embora as características clínicas da BRONJ estejam bem documentadas e existam protocolos de tratamento indicados, ainda não existem protocolos cirúrgicos claros estabelecidos <sup>(18)</sup>. Posto isto, importa investigar quais os tipos de procedimentos cirúrgicos e tratamentos adjuvantes que produzem melhores resultados de tratamento.

A comparação entre os resultados de diferentes terapêuticas é complicado, uma vez que esses resultados variam consoante o tipo de bifosfonatos utilizados e as condições sistémicas do paciente <sup>(14)</sup>.

Silva, L. et al., conduziram uma revisão bibliográfica com 67 artigos que reuniam casos clínicos acerca da abordagem cirúrgica da BRONJ, de forma a agregar informação acerca das opções cirúrgicas usadas, dos seus resultados e do acompanhamento pós-cirúrgico. Destas abordagens cirúrgicas faziam parte o desbridamento, a sequestrectomia, a recessão marginal. A reconstrução óssea, a terapia com laser e oxigenação hiperbárica, o plasma rico em fibrina e plasma rico em factores



de crescimento (PRGF) eram utilizados como tratamento adjuvante <sup>(14)</sup>. De entre estes tipos de tratamento, a recessão óssea combinada com o uso de PRGF, demonstrou os resultados mais satisfatórios e promissores para a cura desta complicação <sup>(14,16)</sup>.

Anitua et al. e Galesio et al., também demonstraram taxas de sucesso com este tipo de tratamento combinado de 100% <sup>(19, 20)</sup>.

Um estudo de Fabbro, M et al., com 362 pacientes submetidos a cirurgia oral combinada com APC, do qual faz parte o PRGF, demonstrou uma redução significativa da recidiva da osteonecrose, bem como, da incidência de BRONJ após extração dentária<sup>(21)</sup>.

De referir, que o uso de APC deve ser precedido pelo procedimento cirúrgico, de forma a aumentar a cicatrização e reduzir a probabilidade de ocorrência de BRONJ<sup>(19,20,21)</sup>.

### **Plasma rico em factores de crescimento (PRGF)**

Em 1999, Anitua introduziu um novo protocolo relativo à aplicação de concentrados de plaquetas (APC), nomeadamente de plasma rico em factores de crescimento (PRGF) <sup>(19,22)</sup>. O PRGF é um sistema autólogo de plasma rico em plaquetas obtido a partir do sangue do próprio paciente, que depois de ativado através da junção cloreto de cálcio, permite a libertação de diversas proteína activas que influenciam e promovem um conjunto de processos biológicos, nomeadamente o recrutamento, crescimento e diferenciação celulares. Este sistema tem demonstrado diversas vantagens ao permitir a atuação de múltiplos factores de crescimento, nomeadamente do factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), factor de crescimento endotelial (VEGF), sendo estes potentes factores mitogénicos<sup>(19)</sup>. O VEGF atua nas células endoteliais promovendo a angiogénese e aumento da vascularização e o PDGF estimula a proliferação dos osteoblastos e influencia a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos, aumentando a cicatrização óssea e mucosa. Para além disso, é um produto autólogo, o que significa que é biocompatível e seguro <sup>(19,23)</sup>.

Assim, uma vez que os bifosfonatos reduzem os níveis de VEGF e PDGF, a aplicação de PRGF nos locais pós-cirúrgicos de BRONJ promove a rápida vascularização do osso e a migração de células, contribuindo para a rápida remodelação óssea<sup>(19,24,25)</sup>. Uma vez que a superfície de cicatrização de feridas é mediada por diferentes factores de crescimento, explorar o PRGF como potencial estimulador de processos biológicos relacionados com a reparação dos tecidos induzida por fibroblastos, poderá revelar-se uma excelente fórmula que poderá ser usada no tratamento de diversas desordens, incluindo a BRONJ <sup>(26, 27)</sup>.

Gallesio et al., reportaram um sucesso de 100% em 32 pacientes com BRONJ sujeitos a cirurgia de ressecção óssea com uso adjuvante de PRGF, com o uso do protocolo descrito por Anitua <sup>(19)</sup>.

Pia Lopez-Jornet et al., descreveram também uma série de 697 casos de uso de PRGF nos locais de exodontia prévia em pacientes com BRONJ, dos quais apenas

0,99% desenvolveram osteonecrose, sugerindo assim que estes concentrados estimulam a regeneração e cicatrização ósseas <sup>(24)</sup>.

Anitua, E. et al, reportaram um estudo de caso de um paciente de 50 anos do género feminino com BRONJ associada à exodontia recente de um molar que foi tratado com PRGF-Endoret® após cirurgia de ressecção do osso necrótico. Após um ano, esta paciente não apresentava sinais imagiológicos de osso necrosado, mostrando evidências de regeneração óssea na tomografia computadorizada.

Mostrou-se assim, que a combinação da ressecção óssea e a utilização adjuvante de PRGF pode ser considerada um tratamento efetivo para pacientes com BRONJ <sup>(20,27)</sup>. Anitua, E. et al., relataram ainda, numa perspetiva preventiva, uma redução estatisticamente significativa no número de células apoptóticas quando os fibroblastos e os osteoblastos eram tratados com ácido zoledrónico (bifosfonato) na presença de PRGF, comparando com outras culturas que receberam o bifosfonato apenas ( $0,25 \pm 0,10$  versus  $0,04 \pm 0,02$ , no caso dos fibroblastos, e  $0,82 \pm 0,07$  versus  $0,54 \pm 0,08$ , no caso dos osteoblastos)<sup>(27,28)</sup>. Neste mesmo estudo, os efeitos do PRGF na proliferação celular também foram testados na presença de bifosfonatos. Para isso, tanto os fibroblastos como os osteoblastos foram incubados com ácido zoledrónico durante 48 horas, observando-se um decréscimo de cerca de 30% na viabilidade celular. Após a junção de PRGF, as células surgiram mais saudáveis e sem danos. Assim mostrou-se que os efeitos citotóxicos do ácido zoledrónico nas células orais podiam ser modulados na presença de PRGF num meio de cultura <sup>(20,28)</sup>. Também foi revelado que o uso do PRGF preveniu o efeito inflamatório do ácido zoledrónico nas células orais. Aliás, as células na presença de PRGF e ácido zoledrónico diminuíram a activação do NF- $\kappa$ B p65, complexo proteico fulcral na resposta inflamatória e imune <sup>(28)</sup>.

Tendo em conta todos os efeitos observados no tratamento com PRGF, parece razoável afirmar que este concentrado de plasma poderá diminuir os efeitos negativos dos bifosfonatos nas células orais<sup>(27,28,29)</sup>.

### **Protocolo de utilização de PRGF**

O protocolo descrito é o mesmo referido por Eduardo Anitua. Inicialmente são retirados 10 a 20 mililitros de sangue de uma veia periférica do paciente, usando tubos de 5 mililitros com 3,8% de uma solução de citrato trissódico, usado como anticoagulante. Os tubos são centrifugados a 1800 rpm durante 8 minutos à temperatura ambiente. O sangue é separado em três componentes básicos, sendo eles os eritrócitos no fundo do tubo, PRGF no meio e plasma pobre em factores de crescimento (PPGF) no topo<sup>(19)</sup>.

Uma fração de 0,5 mililitros da camada acima dos eritrócitos (PRGF) é colhida de cada tubo para novos tubos esterilizados. Para cada 1 mililitro de PRGF é adicionado cloreto de cálcio. Após 15 a 20 minutos, o gel de PRFG está formado. Entre a formação do gel de PRGF até ao preenchimento do defeito ósseo após cirurgia de recessão, devem decorrer, no máximo, 5 a 10 minutos <sup>(19)</sup>.

## **Implantologia em doentes com BRONJ sujeitos ao tratamento com PRGF**

Existe algum desentendimento quanto à colocação de implantes em pacientes sob a terapêutica com bifosfonatos devido ao potencial risco de falha da osteointegração e mesmo de desenvolvimento ou recidiva de BRONJ<sup>(22, 30, 31)</sup>.

Dada a difusão alargada do uso dos bifosfonatos para o tratamento de diversas condições e a colocação disseminada de implantes para o tratamento parcial ou completo do edentulismo, bem como o aumento do número de casos de BRONJ, torna-se importante avaliar a relação entre estes<sup>(32)</sup>. Infelizmente existem poucos protocolos e recomendações destinados a pacientes com história de BRONJ, que tenham sucesso terapêutico garantido, quer para a cura da patologia, quer para a colocação de implantes<sup>(31)</sup>.

A American Association of Oral and Maxillofacial Surgery (AAOMS) sugeriu em 2009 a não colocação de implantes em pacientes oncológicos sob a terapêutica endovenosa com bifosfonatos. No entanto, não contra-indica explicitamente a cirurgia de colocação de implantes em pacientes sob a terapêutica com bifosfonatos administrados por via oral<sup>(30)</sup>.

Segundo Holzinger et al., o desenvolvimento de osteonecrose na presença de implantes poderia ser um efeito secundário do tratamento com bifosfonatos orais ou intravenosos, sendo que estes teriam um efeito potenciador na ocorrência de peri-implantites e perda do implante<sup>(32)</sup>. Mínguez-Serra et al., sugeriram a contra-indicação de implantes em pacientes sob a terapêutica com bifosfonatos<sup>(32)</sup>.

No entanto, com a utilização de sistemas autónomos de PRGF, foram demonstrados resultados promissores na colocação de implantes em pacientes sob terapêutica com bifosfonatos<sup>(30)</sup>.

Mozzati et al., conduziram um estudo em 253 mulheres com osteoporose sob a terapêutica com bifosfonatos que receberam cirurgia de colocação de implantes em combinação com o uso de PRGF-Endoret® de Fevereiro de 2004 a Dezembro de 2011.

De 1267 implantes colocados, apenas 16 foram perdidos, não tendo qualquer tipo de processo infeccioso associado. Após a cicatrização óssea, todos os implantes perdidos foram recolocados com sucesso e a função estava normalizada após 4 meses, sem outras complicações. Nenhum caso de BRONJ foi reportado durante o período de observação <sup>(30)</sup>.

Também Cucchi et al., reportaram um estudo do caso de um paciente do género masculino com 65 anos com artrite reumatóide e consumidor crónico de bifosfonatos, que foi submetido a uma cirurgia de colocação de implantes em combinação com o uso de PRGF. Durante a observação mensal nos primeiros 3 meses e posteriormente trimestral, não surgiram sinais de BRONJ nem de insucesso implantar. Após 1 ano, quer a avaliação clínica quer radiográfica revelaram cicatrização óssea e tecidular nos locais de exodontia e implantes, sem alterações significativas do contorno dos tecidos moles e níveis ósseos perio-implantares estáveis<sup>(32)</sup>.

Tanto Mozzati et al. como Anitua et al. demonstraram uma taxa de sobrevivência implantar de 99,3% para implantes ativados com PRGF, explicada pela absorção das proteínas dos concentrados por parte dos implantes, processo este promotor da osteointegração<sup>(32)</sup>.

Assim, o uso de PRGF revela-se um suporte importante para os processos de cicatrização, especialmente na presença da terapêutica com bifosfonatos, nos pacientes cuja colocação de implantes é necessária e que poderia estar contra-indicada sem este suporte<sup>(33,34)</sup>.

## **Conclusão**

De uma diversidade de terapêuticas para a BRONJ, estudos apontam que a modalidade cirúrgica com ressecção do osso necrosado e uso adjuvante de PRGF se tem revelado muito eficaz, tornando-se assim fundamental disseminar a utilização deste concentrados, dado o grande impacto que a BRONJ tem na nossa sociedade com o uso crescente de bifosfonatos.

## Referências

- 1 - Pichardo, S. E., S. C. Kuijpers and J. P. van Merkesteyn (2016). "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Cohort study of surgical treatment results in seventy-four stage II/III patients." J Craniomaxillofac Surg 44(9): 1216-1220.
- 2 - Kolur, T., S. C. Nair and B. Kumar (2015). "Osteonecrosis of maxilla secondary to bisphosphonate therapy: a case report." J Maxillofac Oral Surg 14(Suppl 1): 52-56.
- 3 - Rasmusson, L. and J. Abtahi (2014). "Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: an update on pathophysiology, risk factors, and treatment." Int J Dent 2014: 471035.
- 4 - Comas-Calonge, A., R. Figueiredo and C. Gay-Escoda (2017). "Surgical treatment vs. conservative treatment in intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Systematic review." J Clin Exp Dent 9(2): e302-e307.
- 5 - Asaka, T., N. Ohga, Y. Yamazaki, J. Sato, C. Satoh and Y. Kitagawa (2016). "Platelet-rich fibrin may reduce the risk of delayed recovery in tooth-extracted patients undergoing oral bisphosphonate therapy: a trial study." Clin Oral Investig.
- 6 - Paulo, S., A. M. Abrantes, M. Laranjo, L. Carvalho, A. Serra, M. F. Botelho and M. M. Ferreira (2014). "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: specificities." Oncol Rev 8(2): 254.
- 7 - Aghaloo, T., R. Hazboun and S. Tetradis (2015). "Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws." Oral Maxillofac Surg Clin North Am 27(4): 489-496.
- 8 - Chirappapha, P., S. Kitudomrat, T. Thongjood and R. Aroonroch (2017). "Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws in advanced stage breast cancer was detected from bone scan: a case report." Gland Surg 6(1): 93-100.



- 9 - Rosella, D., P. Papi, R. Giardino, E. Cicalini, L. Piccoli and G. Pompa (2016). "Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines." J Int Soc Prev Community Dent 6(2): 97-104.
- 10 - Morrison, A., A. Khan, S. Tetradis and E. Peters (2015). "Osteonecrosis of the Jaw: An Update for Dentists." J Can Dent Assoc 81: f19.
- 11 - Gong, X., W. Yu, H. Zhao, J. Su and Q. Sheng (2017). "Skeletal Site-specific Effects of Zoledronate on in vivo Bone Remodeling and in vitro BMSCs Osteogenic Activity." Sci Rep 7: 36129.
- 12 - Khan, A., A. Morrison, A. Cheung, W. Hashem and J. Compston (2016). "Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015." Osteoporos Int 27(3): 853-859.
- 13 - Curi, M. M., G. S. Cossolin, D. H. Koga, C. Zardetto, S. Christianini, O. Feher, C. L. Cardoso and M. O. dos Santos (2011). "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma." J Oral Maxillofac Surg 69(9): 2465-2472.
- 14 - Silva, L. F., C. Curra, M. S. Munerato, C. C. Deantoni, M. A. Matsumoto, C. L. Cardoso and M. M. Curi (2016). "Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: literature review." Oral Maxillofac Surg 20(1): 9-17.
- 15 - Reich, W., U. Bilkenroth, J. Schubert, C. Wickenhauser and A. W. Eckert (2015). "Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis: Prognostic score and long-term results." J Craniomaxillofac Surg 43(9): 1809-1822.
- 16 - Otto, S., O. Ristow, C. Pache, M. Troeltzsch, R. Fliefel, M. Ehrenfeld and C. Pautke (2016). "Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related

osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study." J Craniomaxillofac Surg 44(8): 1073-1080.

17 - Bodem, J. P., C. Schaal, S. Kargus, D. Saure, C. Mertens, M. Engel, J. Hoffmann and C. Freudlsperger (2016). "Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw stages II and III." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 121(4): 367-372.

18 - Kim, H. Y., S. J. Lee, S. M. Kim, H. Myoung, S. J. Hwang, J. Y. Choi, J. H. Lee, P. H. Choung, M. J. Kim and B. M. Seo (2016). "Extensive Surgical Procedures Result in Better Treatment Outcomes for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Osteoporosis." J Oral Maxillofac Surg.

19 - Mozzati, M., G. Gallesio, V. Arata, R. Pol and M. Scoletta (2012). "Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a report of 32 cases." Oral Oncol 48(5): 469-474.

20 - Anitua, E., L. Begona and G. Orive (2013). "Treatment of hemimandibular paresthesia in a patient with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) by combining surgical resection and PRGF-Endoret." Br J Oral Maxillofac Surg 51(8): e272-274.

21 - Del Fabbro, M., G. Gallesio and M. Mozzati (2015). "Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature." Eur J Cancer 51(1): 62-74.

22 - Mozzati, M., V. Arata, M. Giacomello, M. Del Fabbro, G. Gallesio, C. Mortellaro and L. Bergamasco (2015). "Failure risk estimates after dental implants placement associated with plasma rich in growth factor-Endoret in osteoporotic women under bisphosphonate therapy." J Craniofac Surg 26(3): 749-755.

23 - Rollason, V., A. Laverriere, L. C. MacDonald, T. Walsh, M. R. Tramer and N. B. Vogt-Ferrier (2016). "Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)." Cochrane Database Syst Rev 2: CD008455.

- 24 - Lopez-Jornet, P., A. Sanchez Perez, R. Amaral Mendes and A. Tobias (2016). "Medication-related osteonecrosis of the jaw: Is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review." J Craniomaxillofac Surg 44(8): 1067-1072.
- 25 - Anitua, E., M. Zalduendo, M. Troya and G. Orive (2016). "PRGF exerts a cytoprotective role in zoledronic acid-treated oral cells." Clin Oral Investig 20(3): 513-521.
- 26 - Anitua, E., M. Sanchez, J. Merayo-Llodes, M. De la Fuente, F. Muruzabal and G. Orive (2011). "Plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) stimulates proliferation and migration of primary keratocytes and conjunctival fibroblasts and inhibits and reverts TGF-beta1-Induced myodifferentiation." Invest Ophthalmol Vis Sci 52(9): 6066-6073.
- 27 - Anitua E. et al (2017). "Treatment of Biposphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) Combining Surgical Resection and PRGF-Endoret® and Rehabilitation with Dental Implants: Case Report." Balk J Dent Med, 2017; 21:55-59.
- 28 - Cucchi, A., R. Caricasulo, P. Ghensi, L. Malchiodi and G. Corinaldesi (2016). "Prevention of BRONJ Using PRGF in a Totally Edentulous Patient Restored With Postextraction Implants: A Case Report." J Oral Implantol 42(3): 299-303.
- 29 - Muthukrishnan, A., L. Bijai Kumar and G. Ramalingam (2016). "Medication-related osteonecrosis of the jaw: a dentist's nightmare." BMJ Case Rep 2016.
- 30 - Kim, J. W., J. Baik and J. H. Jeon (2016). "Dental implant treatment after healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) in the same region: a case report." J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 42(3): 157-161.
- 31 - de-Freitas, N. R., L. B. Lima, M. B. de-Moura, C. C. Veloso-Guedes, P. C. Simamoto-Junior and D. de-Magalhaes (2016). "Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review." Med Oral Patol Oral Cir Bucal 21(5): e644-651.

32 - Anitua E. et al (2014). “ Long-term retrospective evaluation of short implants in the posterior areas: clinical results after 10-12 years.” J Clin Periodontol.

33 - Anitua E. et al (2016). “Progress in the use of Autologous Regenerative Platelet-based Therapies in Implant Dentistry.” Curr Pharm Biotechnol.

34 - Anitua E. et al (2016). “Enhancement of osseointegration by generating a dynamic implant surface.” J Oral Implantol.

## DECLARAÇÃO

### Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia de Investigação, integrado no MIMD, da FMDUP, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

22 / 05 / 2017

Joana Carapinha  
A investigadora

## PARECER

### (Entrega do trabalho final de Monografia)

Informo que o Trabalho de Monografia desenvolvido pela Estudante

Joana Leite Fernandes Cavapenha

com o título: Sistema autólogo de Plasma rico em fatores de crescimento (PRGF) no tratamento da osteonecrose dos maxilares, está de acordo com as regras estipuladas na FMDUP, foi por mim conferido e encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

22/ 05/ 2017

O(A) Orientador(a)

João Paulo dos Reis Alves Jr.









